Sterne Kessler Goldstein Fox
ATTORNEYS AT LAW

Robert Greene Sterne
Edward J. Kessler
Jorge A. Goldstein
David K.S. Cornwell
Robert W. Esmond
Tracy-Gene G. Durkin
Michele A. Cimbala
Michael B. Ray
Robert E. Sokohl
Eric K. Steffe
Michael Q. Lee
Steven R. Ludwig
John M. Covert
Linda E. Alcorn
Robert C. Millonig
Lawrence B. Bugaisky
Donald J. Featherstone
Michael V. Messinger

Judith U. Kim
Timothy J. Shea, Jr.
Patrick E. Garrett
Heidi L. Kraus
Edward W. Yee
Albert L. Ferro*
Donald R. Banowit
Peter A. Jackman
Molly A. McCall
Teresa U. Medler
Jeffrey S. Weaver
Kendrick P. Patterson
Vincent L. Capuano
Eldora Ellison Floyd
Thomas C. Fiala
Brian J. Del Buono
Virgil Lee Beaston*
Kimberly N. Reddick

Theodore A. Wood
Elizabeth J. Haanes
Bruce E. Chalker
Joseph S. Ostroff
Frank R. Cottingham
Christine M. Lhulier
Rae Lynn Prengaman
Jane Shershenovich*
Lawrence J. Carroll*
George S. Bardmesser
Daniel A. Klein*
Rodney G. Maze
Jason D. Eisenberg
Michael D. Specht
Andrea J. Kamage
Tracy L. Muller*
Jon E. Wright*
LuAnne M. Yuricek*

John J. Figueroa
Ann E. Summerfield

Registered Patent Agents•
Karen R. Markowicz
Nancy J. Leith
Helene C. Carlson
Gaby L. Longsworth
Matthew J. Dowd
Aaron L. Schwartz
Mary B. Tung
Katrina Y. Pei
Bryan L. Skelton
Robert A. Schwartzman
Timothy A. Doyle
Jennifer R. Mahalingappa
Teresa A. Colella

Jeffrey S. Lundgren
Victoria S. Rutherford
Eric D. Hayes

Of Counsel
Kenneth C. Bass III
Evan R. Smith

*Admitted only in Maryland
+Admitted only in Virginia
•Practice Limited to Federal Agencies

OIPE
AUG 29 2003
PATENT & TRADEMARK OFFICE
2098

August 29, 2003

WRITER'S DIRECT NUMBER:
(202) 772-8643
INTERNET ADDRESS:
AFERRO@SKGF.COM

Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Art Unit: ***To Be Assigned***
Examiner: ***To Be Assigned***
Confirmation No.: ***To Be Assigned***

Re: U.S. Utility Patent Application
Appl. No. 10/626,828; Filed: July 25, 2003
For: **Dispensing Device, Dispensing Method and Method of Detecting Defective Discharge of Solution Containing Biological Sample**
Inventors: FUJII *et al.*
Our Ref: 1089.0490000/ALF

Sir:

Transmitted herewith for appropriate action are the following documents:

1. Submission of Certified Copy of Document Under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) in Utility Application;

2. Certified copy of the following priority document: Japanese Doc. No. JP2002-218650; and

3. One (1) return postcard.

It is respectfully requested that the attached postcard be stamped with the date of filing of these documents, and that it be returned to our courier. In the event that extensions of time are necessary to prevent abandonment of this patent application, then such extensions of time are hereby petitioned.

The U.S. Patent and Trademark Office is hereby authorized to charge any fee deficiency, or credit any overpayment, to our Deposit Account No. 19-0036.

Respectfully submitted,

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.

Albert L. Ferro
Attorney for Applicants
Registration No. 44,679

ALF/awt
Enclosures

SKGF_DC1:170552.1

OIPE
AUG 29 2003
PATENT & TRADEMARK OFFICE

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:

FUJII *et al.*

Appl. No. 10/626,828

Filed: July 25, 2003

For: **Dispensing Device, Dispensing Method and Method of Detecting Defective Discharge of Solution Containing Biological Sample**

Confirmation No. *To Be Assigned*

Art Unit: *To Be Assigned*

Examiner: *To Be Assigned*

Atty. Docket: 1089.0490000/ALF

Submission of Certified Document Under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) In Utility Application

Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) was claimed in the Application Data Sheet filed July 25, 2003 to the following priority document, filed in a foreign country within twelve (12) months prior to the filing of the above-referenced United States utility patent application:

Country	Priority Document Appl. No.	Filing Date
JAPAN	JP2002-218650	July 26, 2002

A certified copy of the listed priority document is submitted herewith. Prompt acknowledgment of the claim and this submission is respectfully requested.

Respectfully submitted,

STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.

Albert L. Ferro
Attorney for Applicants
Registration No. 44,679

Date: August 29, 2003

1100 New York Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20005-3934
(202) 371-2600

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: ２００２年　７月２６日

出願番号
Application Number: 特願２００２－２１８６５０

[ST. 10/C]: [ＪＰ２００２－２１８６５０]

出願人
Applicant(s): セイコーエプソン株式会社

２００３年　７月１０日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office 太田信一郎

出証番号　出証特２００３－３０５６５４１

【書類名】　特許願
【整理番号】　J0092999
【あて先】　特許庁長官殿
【国際特許分類】　C12Q　1/68
【発明者】
　【住所又は居所】　長野県諏訪市大和３丁目３番５号　セイコーエプソン式会社内
　【氏名】　藤井　正寛
【発明者】
　【住所又は居所】　長野県諏訪市大和３丁目３番５号　セイコーエプソン株式会社内
　【氏名】　小枝　周史
【発明者】
　【住所又は居所】　長野県諏訪市大和３丁目３番５号　セイコーエプソン株式会社内
　【氏名】　高城　富美男
【特許出願人】
　【識別番号】　000002369
　【氏名又は名称】　セイコーエプソン株式会社
【代理人】
　【識別番号】　100079108
　【弁理士】
　【氏名又は名称】　稲葉　良幸
【選任した代理人】
　【識別番号】　100080953
　【弁理士】
　【氏名又は名称】　田中　克郎

【選任した代理人】

【識別番号】　100093861

【弁理士】

【氏名又は名称】　大賀　眞司

【手数料の表示】

【予納台帳番号】　011903

【納付金額】　21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】　明細書　1

【物件名】　図面　1

【物件名】　要約書　1

【包括委任状番号】　9808570

【プルーフの要否】　要

【書類名】　明細書

【発明の名称】　ディスペンシング装置、ディスペンシング方法及び生体試料含有溶液吐出不良検出方法

【特許請求の範囲】

【請求項１】　生体試料含有溶液を吐出するための複数の吐出手段と、

前記吐出手段における溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、

前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出手段を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える、ディスペンシング装置。

【請求項２】　生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、

前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための吐出機構を具備する加圧室基板と、

前記ノズル孔から前記溶液を吐出するために、前記振動板と前記個別電極との間に所定波形の駆動電圧パルスを印加する駆動パルス発生回路と、

前記駆動電圧パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる駆動電流を検出する駆動電流検出回路と、

前記駆動電流検出回路によって検出された検出駆動電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、

前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える、ディスペンシング装置。

【請求項３】　前記判別手段は、前記検出駆動電流の電流波形に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する、請求項２に記載のディスペンシング装置。

【請求項４】　前記判別手段は、前記検出駆動電流のピーク電流値に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する、請求項２に記載のディスペンシング装置。

【請求項５】　前記判別手段は、前記検出駆動電流の微分波形に基づいて、

溶液吐出不良の有無を判別する、請求項２に記載のディスペンシング装置。

【請求項６】　前記判別手段は、前記微分波形のピーク波形が正側に２回連続して現れるか否かにより前記判別を行う、請求項５に記載のディスペンシング装置。

【請求項７】　前記判別手段は、前記検出駆動電流波形の立下り時の直前において、前記微分波形に正側のピーク波形が現れるか否かにより前記判別を行う、請求項５に記載のディスペンシング装置。

【請求項８】　前記駆動電流検出回路は、前記振動板が前記個別電極に向けて弾性変位する期間、或いは前記振動板が前記個別電極から離れる方向に弾性変位する期間における前記駆動電流を検出する、請求項２乃至請求項７のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項９】　前記判別手段は、前記検出駆動電流を、予め記憶されている正常駆動の際の駆動電流と比較することにより前記判別を行う、請求項２乃至請求項８のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項１０】　前記判別手段は、複数組の振動板及び個別電極間に駆動電圧パルスを印加したときに得られる前記検出駆動電流の合成電流と、予め記憶されている、複数組の振動板及び個別電極を正常駆動する際の駆動電流の合成電流とを比較することにより前記判別を行う、請求項２乃至請求項８のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項１１】　生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、

前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための吐出機構を具備する加圧室基板と、

前記振動板と前記個別電極との間になだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを印加する検査パルス出力手段と、

前記検査パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる過度電流を検出する電流検出回路と、

前記駆動電流検出回路によって検出された検出電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、

前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える、ディスペンシング装置。

【請求項１２】　生体試料含有溶液を吐出するための複数の吐出手段と、

前記吐出手段からの前記溶液の吐出の有無を光学的に検出する光学検出手段と、

前記光学検出手段の検出結果から、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、

前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える、ディスペンシング装置。

【請求項１３】　前記吐出手段は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、

前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための加圧室基板を含んで構成される、請求項１２に記載のディスペンシング装置。

【請求項１４】　前記光学検出手段は、レーザ光源と受光センサとから構成され、前記ノズル孔から液滴として吐出された前記溶液を透過するレーザ光線の受光強度の変化から前記溶液の吐出の有無を検出する、請求項１２又は請求項１３に記載のディスペンシング装置。

【請求項１５】　前記光学手段は、ＣＣＤセンサから構成され、前記ノズル孔から液滴として吐出される前記溶液を光学的に検出する、請求項１２又は請求項１３に記載のディスペンシング装置。

【請求項１６】　吐出不良となった吐出機構を正常な状態に回復させるための回復手段をさらに備える、請求項１乃至請求項１５のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項１７】　前記回復手段は、生体試料含有溶液吸引手段である、請求項１６に記載のディスペンシング装置。

【請求項１８】　前記生体試料は蛋白質である、請求項１乃至請求項１７のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項１９】　前記生体試料は核酸である、請求項１乃至請求項１７のうち何れか１項に記載のディスペンシング装置。

【請求項２０】　生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して個別に形成された複数の個別電極を有する電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出する吐出機構における溶液吐出不良を検出するための方法であって、

前記ノズル孔から前記溶液を吐出するために、前記振動板と前記個別電極との間に所定波形の駆動電圧パルスを印加するステップと、

前記駆動電圧パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる駆動電流を検出するステップと、

検出された駆動電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む、生体試料含有溶液吐出不良検出方法。

【請求項２１】　生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して個別に形成された複数の個別電極を有する電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出する吐出機構における溶液吐出不良を検出するための方法であって、

前記振動板と前記個別電極との間になだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを印加するステップと、

前記検査パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる過度電流を検出するステップと、

検出された検出電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む、生体試料含有溶液吐出不良検出方法。

【請求項２２】　生体試料含有溶液を吐出する吐出手段における溶液吐出不

良を検出するための方法であって、

前記吐出手段を動作させたときにおける前記溶液の吐出の有無を光学的に検出するステップと、

当該検出結果から、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む、生体試料含有溶液吐出不良検出方法。

【請求項２３】　生体試料含有溶液を基板上にスポッティングする前準備として、請求項２０乃至請求項２２のうち何れかの方法で吐出機構の吐出不良を判別するステップと、

吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、前記溶液を基板上にスポッティングするステップを含む、ディスペンシング方法。

【請求項２４】　前記生体試料含有溶液をアレイ状にスポッティングすることでマイクロアレイを作製する、請求項２３に記載のディスペンシング方法。

【請求項２５】　前記生体試料として多種類の蛋白質を使用し、プロテインチップを作製する、請求項２４に記載のディスペンシング方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は蛋白質、核酸などの生体試料を固相上にスポッティングするためのディスペンシング技術に関し、特に、マイクロチップの作製に好適な改良技術に関する。

【０００２】

【従来の技術】

バイオテクノロジー技術の進展により、ヒトゲノムが解読され、遺伝子研究は蛋白質の構造解析及び機能解析の段階へ移行している。例えば、医薬品の研究などにおいては、どのような蛋白質が病状にどのように関係しているのか、さらには、その働きを抑制するにはどのような薬品を開発すればよいかなど、プロテオミクスの研究が重要となりつつある。このようなプロテオミクスの研究において、各種の蛋白質を基板上にスポッティングしたプロテインチップが利用されている。同チップの作製手法として、例えば、特開平１１－１８７９００に開示され

ているように、インクジェットヘッドから各種の蛋白質含有溶液を吐出し、固相上へスポッティングする手法が知られている。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、一般的に蛋白質溶液の粘性は高く、また、種類によってその粘性も著しく異なることから、インクジェットヘッドを用いた固相へのスポッティングでは安定した吐出特性の実現が困難となる。特に、蛋白質溶液の飛行軌跡が不安定となると、クロスコンタミネーションが起きるため、良質なプロテインチップの作製が困難となる。さらに、従来の手法では、多種類の蛋白質から成るプロテインチップを作製するには時間を要し、生産効率が良くない上に時間の経過により蛋白質が失活し、プロテインチップの信頼性が低下する問題があった。このような問題はＤＮＡマイクロアレイを作製する場合にも生じていた。

【０００４】

そこで、本発明は生体試料を固相上に確実にスポッティングできるディスペンシング技術を提案することを課題とする。さらには、本発明はマイクロチップ作製の高速化を実現することを課題とする。

【０００５】

【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決するため、本発明のディスペンシング装置は、生体試料含有溶液を吐出するための複数の吐出手段と、前記吐出手段における溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出手段を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える。

【０００６】

かかる構成により、吐出状態の正常な吐出手段を選択して、生体試料含有溶液を吐出できるため、生体試料を固相上に確実かつ安定にスポッティングすることができる。また、多種類の生体試料を複数の吐出手段から略同時に吐出することで、マイクロチップ作製の高速化を実現できる。

【０００７】

本発明のディスペンシング装置は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための吐出機構を具備する加圧室基板と、前記ノズル孔から前記溶液を吐出するために、前記振動板と前記個別電極との間に所定波形の駆動電圧パルスを印加する駆動パルス発生回路と、前記駆動電圧パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる駆動電流を検出する駆動電流検出回路と、前記駆動電流検出回路によって検出された検出駆動電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える。

【０００８】

本発明によれば、吐出不良に起因して振動板と個別電極間を流れる駆動電流が変化する点に着目して、当該駆動電流を検出するための手段を設けることで、各々の吐出機構の吐出不良を判別することができる。

【０００９】

好ましくは、前記判別手段は、前記検出駆動電流の電流波形に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する。

【００１０】

吐出状態が正常な場合と異常な場合とでは、検出駆動電流の波形が異なるため、両者の波形の相違を検出することで、吐出不良を判別できる。

【００１１】

好ましくは、前記判別手段は、前記検出駆動電流のピーク電流値に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する。

【００１２】

吐出状態が正常な場合と異常な場合とでは、検出駆動電流のピーク電流値が異なるため、両者のピーク電流値の相違を検出することで、吐出不良を判別できる。

【００１３】

好ましくは、前記判別手段は、前記検出駆動電流の微分波形に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する。

【００１４】

検出駆動電流の微分波形を利用することで、駆動電流の変化を高感度に検出できるため、吐出不良判別の正確性を確保できる。

【００１５】

好ましくは、前記判別手段は、前記微分波形のピーク波形が正側に２回連続して現れるか否かにより前記判別を行う。

【００１６】

吐出不良が生じている場合には、検出駆動電流の微分波形には正側にピーク波形が２回連続して現れる特性があるため、かかる特性を利用して吐出不良を判別できる。

【００１７】

好ましくは、前記判別手段は、前記検出駆動電流波形の立下り時の直前において、前記微分波形に正側のピーク波形が現れるか否かにより前記判別を行う。

【００１８】

吐出不良が生じている場合には、検出駆動電流波形の立下り時の直前において、前記微分波形に正側のピーク波形が現れる特性があるため、かかる特性を利用して吐出不良を判別できる。

【００１９】

好ましくは、前記駆動電流検出回路は、前記振動板が前記個別電極に向けて弾性変位する期間、或いは前記振動板が前記個別電極から離れる方向に弾性変位する期間における前記駆動電流を検出する。

【００２０】

上記の期間において、検出駆動電流の変化が大きくなるため、吐出不良の判別に好適である。

【００２１】

好ましくは、前記判別手段は、前記検出駆動電流を、予め記憶されている正常

駆動の際の駆動電流と比較することにより前記判別を行う。

【００２２】

吐出状態が正常な場合と異常な場合とでは、検出駆動電流の波形が異なるため、両者の波形の相違を検出することで、吐出不良を判別できる。

【００２３】

好ましくは、前記判別手段は、複数組の振動板及び個別電極間に駆動電圧パルスを印加したときに得られる前記検出駆動電流の合成電流と、予め記憶されている、複数組の振動板及び個別電極を正常駆動する際の駆動電流の合成電流とを比較することにより前記判別を行う。

【００２４】

かかる構成により、複数の吐出機構の吐出不良を一度に判別することができる。

【００２５】

本発明のディスペンシング装置は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための吐出機構を具備する加圧室基板と、前記振動板と前記個別電極との間になだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを印加する検査パルス出力手段と、前記検査パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる過度電流を検出する電流検出回路と、前記駆動電流検出回路によって検出された検出電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える。

【００２６】

かかる構成により、なだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを利用することで、吐出状態が正常な場合と異常な場合とで、振動板と個別電極の間を流れる過度電流の変化をより大きくできるため、吐出不良を高感度に検出

することができる。

【００２７】

本発明のディスペンシング装置は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して形成された複数の個別電極を有する電極基板と、前記電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出するための吐出機構を具備する加圧室基板と、前記吐出機構を動作させたときにおける前記ノズル孔からの前記溶液の吐出の有無を光学的に検出する光学検出手段と、前記光学検出手段の検出結果から、溶液吐出不良の有無を判別する判別手段と、前記判別手段による吐出不良判別の結果、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、生体試料含有溶液の吐出制御を行う制御手段を備える。

【００２８】

かかる構成により、吐出不良を光学的に検出することができる。

【００２９】

好ましくは、前記光学検出手段は、レーザ光源と受光センサとから構成され、前記ノズル孔から液滴として吐出された前記溶液を透過するレーザ光線の受光強度の変化から前記溶液の吐出の有無を検出する。

【００３０】

かかる構成により、受光センサの受光強度を基に吐出不良を光学的に検出できる。

【００３１】

好ましくは、前記光学手段は、ＣＣＤセンサから構成され、前記ノズル孔から液滴として吐出される前記溶液を光学的に検出する。

【００３２】

好ましくは、吐出不良となった吐出機構を正常な状態に回復させるための回復手段をさらに備える。このような回復手段として、生体試料含有溶液吸引手段が好適である。

【００３３】

かかる構成により、吐出不良の原因となる生体試料の変性、凝固、加圧室内への気泡の混入などを除去することができ、正常な吐出状態へ回復できる。

【００３４】

前記生体試料として、蛋白質或いは核酸を用いることで、プロテインチップ或いはＤＮＡチップなどのマイクロアレイを作製できる。

【００３５】

本発明の生体試料含有溶液吐出不良検出方法は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して個別に形成された複数の個別電極を有する電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出する吐出機構における溶液吐出不良を検出するための方法であって、前記ノズル孔から前記溶液を吐出するために、前記振動板と前記個別電極との間に所定波形の駆動電圧パルスを印加するステップと、前記駆動電圧パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる駆動電流を検出するステップと、検出された駆動電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む。

【００３６】

かかる方法により、吐出不良に起因して振動板と個別電極間を流れる駆動電流が変化する点に着目して、当該駆動電流を検出することにより、各々の吐出機構の吐出不良を判別することができる。

【００３７】

本発明の生体試料含有溶液吐出不良検出方法は、生体試料含有溶液を充填する複数の加圧室毎に対応して個別に形成された複数の個別電極を有する電極基板に対して微小ギャップをおいて対向配置され、前記個別電極との電位差に対応する静電力によって弾性変形する振動板の機械的変位により前記加圧室内の圧力を加減し、前記溶液をノズル孔から吐出する吐出機構における溶液吐出不良を検出するための方法であって、前記振動板と前記個別電極との間になだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを印加するステップと、前記検査パルスが印加されたときの前記振動板及び個別電極間に流れる過度電流を検出するステッ

プと、検出された検出電流に基づいて、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む。

【００３８】

かかる方法により、なだらかな立ち上がり勾配を有する台形波形の検査パルスを利用することで、吐出状態が正常な場合と異常な場合とで、振動板と個別電極の間を流れる過度電流の変化をより大きくできるため、吐出不良を高感度に検出することができる。

【００３９】

本発明の生体試料含有溶液吐出不良検出方法は、生体試料含有溶液を吐出する吐出手段における溶液吐出不良を検出するための方法であって、前記吐出手段を動作させたときにおける前記溶液の吐出の有無を光学的に検出するステップと、当該検出結果から、溶液吐出不良の有無を判別するステップを含む。

【００４０】

かかる方法により、吐出不良を光学的に検出することができる。

【００４１】

本発明のディスペンシング方法は、生体試料含有溶液を基板上にスポッティングする前準備として、上述した本発明の方法で吐出機構の吐出不良を判別するステップと、吐出状態が不良でない吐出機構を選択して、前記溶液を基板上にスポッティングするステップを含む。

【００４２】

かかる方法により、生体試料のスポッティングの前準備として吐出不良判別を行い、吐出状態が正常な吐出機構を利用してスポッティングを行うため、生体試料を固相上に確実にスポッティングできる。

【００４３】

好ましくは、前記生体試料含有溶液をアレイ状にスポッティングすることでマイクロアレイを作製する。

【００４４】

かかる方法により、クロスコンタミネーションをできるだけ抑制し、高品質なマイクロアレイを作製できる。

【００４５】

好ましくは、前記生体試料として多種類の蛋白質を使用し、プロテインチップを作製する。

【００４６】

かかる方法により、プロテオミクスの研究に好適な高品質のプロテインチップを作製できる。

【００４７】

【発明の実施の形態】

発明の実施の形態１．

図１は本実施形態におけるプロテインディスペンシング装置の構成図である。

【００４８】

同装置１００は、異種蛋白質を略同時に吐出するためのマイクロディスペンサアレイ１０と、多種類の蛋白質を高密度なアレイ状にスポッティングしたプロテインチップ２０と、プロテインチップ２０を載置するためのステージ３０と、マイクロディスペンサアレイ１０とプロテインチップ２０とを相対的に移動させ、蛋白質溶液の吐出制御を行う駆動制御装置４０と、プロテインチップ２０上への蛋白質溶液の吐出状態を光学的に検出するＣＣＤセンサ５０を備えて構成されている。

【００４９】

図２はマイクロディスペンサアレイ１０の構成図である。

【００５０】

同アレイ１０は、ｉ行×ｊ列の位置にマイクロディスペンサ１０ａ－ｉｊをマトリクス状に配列した構成を備えている。同図においては、５行×５列の構成を例示している。各々のマイクロディスペンサ１０ａ－ｉｊからは互いに異なる蛋白質溶液が吐出されるように構成されている。同アレイ１０の行数及び列数並びにマイクロディスペンサ１０ａ－ｉｊの総数はスポッティングする蛋白質溶液の種類、吐出量などに応じて適宜定められる。例えば、多量の吐出量を予定する蛋白質溶液に対しては、複数のマイクロディスペンサ１０ａ－ｉｊが同一種類の蛋白質溶液を含むようにマイクロディスペンサアレイ１０を構成する。同図には図

示してないが、各々のマイクロディスペンサ１０ａ－ｉｊは、隣接するマイクロディスペンサ１０ａ－（ｉ±１）（ｊ±１）との相対的な位置決めをするための係止機構を備えており、所定の収納容器に収められてディスペンサ間のピッチが等間隔になるように設計されている。

【００５１】

図３はマイクロディスペンサ１０ａの構成図、図４は同ディスペンサ１０ａの分解斜視図である。説明の便宜上、一部透視図としている。

【００５２】

マイクロディスペンサ１０ａは、蓋１１と、ヘッドチップ１２と、タンク１３と、ケース１４とを備えて構成されている。蓋１１には蛋白質溶液を吐出させるための開口部１１２を具備する吐出口１１１が形成されている。ヘッドチップ１２は静電駆動タイプのヘッド構造を備えた積層基板構造体であり、タンク１３の中空部１３１内に貯蔵された蛋白質含有溶液を吐出するように構成されている。中空部１３１の容積は、例えば、１ｍｌである。蛋白質含有溶液を安定に吐出するには、中空部１３１内に充填される溶液の粘度は１ｍＮｓ／m^2～２０ｍＮｓ／m^2、表面張力３０ｍＮ／ｍ～５０ｍＮ／ｍとなる範囲が望ましい。ケース１４は中空部１４１内にヘッドチップ１２及びタンク１４を収容し、さらに中空部１４１の開口部を塞ぐように蓋１１が接着される。

【００５３】

蓋１１及びケース１４の構成素材としては、成型し易く適度の強度を備え、蛋白質含有溶液に対する耐食性のある材料であれば、特に限定されるものではないが、例えば、ポリ塩化ビニルなどの合成樹脂、或いはガラス材料などが好適である。また、タンク１３の構成素材としては、充填する溶液に対する耐食性及び充填液に適度な内圧を加えてヘッドチップ１２に溶液を供給するための適度な弾力性を備えた材料であれば、特に限定されるものではないが、例えば、ブチルゴムなどが好適である。ヘッドチップ１２に対して安定した液供給を行うには、溶液を大気圧よりも小さな圧力（負圧）下で中空部１３１内に格納しなければならないが、ブチルゴムでタンク１３を構成すれば、液体や水蒸気の透過性が低いので、タンク内外へ気体や水蒸気が侵入したり液体が流出したりすることを防ぎつつ

、所定の圧力条件を満たすことができる。また、タンク１３の構成素材として、収容する蛋白質を変性させたりする可能性があるものを予め除去することが好ましい。

【００５４】

尚、同図に図示してないが、タンク１３には蛋白質含有溶液を充填するための充填口及びヘッドチップ１２への溶液の供給口以外を密封するためのパッキンを備えて密封処理が施されている。このように溶液の充填口を封止し、マイクロディスペンサ１０ａを使い捨て構造とすることで、他の生体分子とのクロスコンタミネーションを効果的に防止することができる。

【００５５】

図５はヘッドチップ１２の分解斜視図、図６は図５におけるＡ－Ａ線断面図である。

【００５６】

ヘッドチップ１２は加圧室基板２１０の表面及び裏面のそれぞれを電極基板２２０及び上部基板２３０により肉厚方向に挟持する方向に積層した構造を備えている。加圧室基板２１０はノズル２１１と、ノズル溝２１２と、加圧室２１３と、供給溝２１４と、リザーバ２１５を含む流路構造を備えて構成されており、シリコン基板を所定のパターンに凹陥状に食刻形成することにより得られる。加圧室基板２１０として用いられるシリコン基板としては、単結晶シリコン基板、多結晶シリコン基板、ＳＯＩ基板のいずれでもよい。シリコン基板の面方位を（１１０）とすると、水酸化カリウム水溶液で異方性エッチングすると、断面舟型の加圧室２１３及びリザーバ２１５が形成される。加圧室基板２１０は、図６に示すように、シリコン基板２１６の表面を熱酸化法、スパッタ法、蒸着法、イオンプレーティング法、ゾル・ゲル法、ＣＶＤ法などで成膜したシリコン酸化膜２１７で被覆した構成を成している。加圧室基板２１０の表面をシリコン酸化膜２１７で被覆することにより、蛋白質、ＤＮＡ、ＲＮＡ、ＰＮＡ、抗原抗体などの生体試料との親和性を高めることができ、プロテインディスペンサヘッドとして好適である。

【００５７】

ノズルピッチの好ましい距離は、蛋白質溶液とノズルヘッドとの接触角や、蛋白質溶液の表面張力などによって著しく異なるが、クロスコンタミネーションが生じにくい間隔であれば特に限定されるものではなく、例えば、０．５ｍｍ程度が好ましい。また、図５に示す例では、１チップあたり３ノズル系統の流路構造を採用する場合を例示しているが、これに限られるものではなく、圧力室基板２１０の面積や、蛋白質溶液の物性的特性（粘度、表面張力、接触角）などを基に最適な流路構造を決定すればよい。

【００５８】

電極基板２２０は、静電駆動タイプのヘッド構造において、電圧を印加するための個別電極（対向電極）２２２を収納するための基板であり、硼珪酸硝子基板などから構成される。硼珪酸硝子基板によれば、アルカリイオンを多く含み、熱膨張係数がシリコン基板とほぼ一致するため、加圧室基板２１０との陽極接合に好適である。陽極接合によれば、接着剤を使用しないため、生体試料に対して衛生的な接合を得ることが可能となる。また、加圧室基板２１０に貼り合わされた場合に、各々の加圧室２１３に対応する位置に凹部２２１が形成されている。各々の凹部２２１の底面には導電薄膜から成る個別電極２２２が成膜されており、配線２２３を通じて電源２４０に導通している。個別電極２２２として、例えば、スパッタ法で０．１μｍ程度の膜厚に成膜したＩＴＯなどが好適である。個別電極２２２と加圧室基板２１０間の微小ギャップは、静電駆動により溶液吐出が可能となる距離に選定することが好ましく、例えば、０．２μｍ程度が好適である。

【００５９】

共通電極として機能する加圧室基板２１０と、個々の個別電極２２２間に振幅０Ｖから３５Ｖの矩形波を印加すると、加圧室２１３の底面と個別電極２２２間に静電力が作用し、加圧室２１３の底面が凹部２２１側にわずかに撓み、弾性変形を起こす。このとき、加圧室２１３の底面は振動板２１８として機能する。次いで、矩形波の振幅を０Ｖにすると、静電力は解除され、振動板２１８の撓みは元に復元し、加圧室２１３内の圧力を瞬間的に高める。すると、ノズル２１１から蛋白質含有溶液が吐出される。加圧室２１３内に変形した振動板２１８はその

反発力により再度、凹部２２１側に撓み、リザーバ２１５から加圧室２１３内へ１発分の蛋白質溶液が補給される。

【００６０】

尚、上部基板２３０の構成素材としては、一定の剛性、蛋白質含有溶液に対する腐食性、コスト、視認性などを考慮すると、硼珪酸硝子などの硝子基板が好適である。

【００６１】

本実施形態においては、プロテインチップ２０を作製する前準備として、マイクロディスペンサアレイ１０を駆動し、ダミー領域２２に蛋白質溶液の試し打ちを試みることで、吐出状態が良好なノズル２１１を選択する。そのために、図１１に示すように、プロテインチップ２０を作製するための基板２１上に試し打ち用のダミー領域２２を設ける。溶液の吐出状態の良否を判別する手法としては、各種の手法が考えられるが、本実施形態においては、ヘッドチップ１２の蛋白質溶液吐出の際の駆動電流波形を基にして判別する。吐出状態が良好なノズル２１１が選定されたならば、当該選定されたノズル２１１から基板２１に蛋白質溶液を吐出してプロテインチップ２０を作製する。

【００６２】

図７はヘッドチップ１２を駆動制御するための駆動制御回路の構成図である。

【００６３】

同制御回路は、ＣＰＵ３０３を中心に構成された制御部３０１と、ヘッドチップ１２を中心に構成された回路基板３０２を主要構成として備えている。制御部３０１はＣＰＵ３０３と、ＲＡＭ３０４と、ＲＯＭ３０５と、論理ゲートアレイ３０６と、駆動パルス発生回路３０７と、駆動電流検出回路３０８と、入出力インターフェース３０９と、ノズル不良判断回路３１０とを備えて構成されている。回路基板３０２は、コネクタ３１２と、ヘッドドライバＩＣ３１３と、ヘッドチップ１２とを備えて構成されている。

【００６４】

ＣＰＵ３０３は駆動制御装置４０からバス経由で出力されるヘッド駆動情報を受信すると、ＲＡＭ３０４をワークエリアとして使用し、ＲＯＭ３０５に格納さ

れているプログラムに従って、ヘッドチップ１２の駆動用制御信号を生成する。当該駆動用制御信号は論理ゲートアレイ３０６及び駆動パルス発生回路３０７を介して、ヘッド駆動情報に対応した駆動制御信号となって、コネクタ３１２を経由してヘッドドライバＩＣ３１３に供給される。また、ヘッドドライバＩＣ３１３には、図９に示すように、基準駆動電圧パルス信号ＶＳと、制御信号ＬＰと、極性反転制御信号ＲＥＶとが各々供給される。これらの各信号は駆動パルス発生回路３０７及び論理ゲートアレイ３０６で生成される。

【００６５】

ヘッドドライバＩＣ３１３では、上記の各信号及び電源回路３１４から供給される駆動電圧Vpに基づき、共通電極（加圧室基板２１０）に印加すべき駆動電圧パルス信号をその出力端子ＣＯＭから出力し、各々の加圧室２１３内に設けられた個別電極２２２に印加すべき駆動電圧を出力端子ＳＥＧから出力する。ＣＯＭ出力とＳＥＧ出力の差（ＣＯＭ－ＳＥＧ電位差出力）が駆動電圧となって、各々の加圧室２１３に設けられた振動板２１８を弾性変形させ、加圧室２１３の内圧を加減する。溶液吐出時には、ＣＯＭ出力とＳＥＧ出力に所定の電位差を与えることで、蛋白質溶液を吐出させる一方で、溶液非吐出時には、ＣＯＭ出力とＳＥＧ出力を同一波形とすることで、電位差を０Ｖとしている。

【００６６】

図９は、基準駆動電圧パルス信号ＶＳと、制御信号ＬＰと、極性反転制御信号ＲＥＶと、ＣＯＭ出力と、ＳＥＧ出力と、ＣＯＭ－ＳＥＧ電位差出力の各々の電圧波形を示している。同図に示す例では、２ショット（２回吐出）で１スポットを形成する場合を想定している。極性反転信号ＲＥＶは、連続する２ショットのためにＳＥＧ出力を反転させるための信号である。このように、ヘッドチップ１２を交流駆動することによって、個別電極２２２と共通電極間の残留電荷の蓄積に伴う静電気力の変動を抑制し、良好な吐出特性を確保できる。

【００６７】

図１０は２ショットで１スポットを形成するときの基準駆動電圧パルス信号ＶＳの電圧波形を示している。同図に示すように、基準駆動電圧パルス信号ＶＳの電圧波形の１周期分がＰｗｉａであり、一定の勾配で立ち上がる充電部分のパル

ス幅がＰｗｃａ１，Ｐｗｃａ２であり、立ち上がり後に一定電圧に保持された後における充電部分よりも急峻な勾配で立ち下がる放電部分のパルス幅がＰｗｄａ１，Ｐｗｄａ２であり、充電部分の開始時点から放電部分の開始時点までのパルス幅がＰｗａ１，Ｐｗａ２となっている。

【００６８】

ここで、図７に戻って説明を続けると、制御部３０１は、基準駆動電圧パルス信号ＶＳの信号供給線３１１を流れる駆動電流Ｉを検出するための駆動電流検出回路３０８を備えている。駆動電流検出回路３０８は個別電極２２２と共通電極間に流れる駆動電流を検出すると、検出駆動電流の値をノズル不良判断回路３１０に供給する。ノズル不良判断回路３１０は検出駆動電流に基づいて、各ノズル２１１に溶液吐出不良が生じているか否かを判別する。

【００６９】

図８は基準駆動電圧パルス信号ＶＳを１パルス分印加したときに検出される駆動電流Ｉの波形を示している。より詳細には、同図（ａ）では、ヘッドチップ１２が計１２８個のノズル２１１を備えているとした場合において、全てのノズル２１１を駆動しないときに検出される駆動電流波形をI_0として表示し、全てのノズル２１１を駆動した場合において、全てのノズル２１１から正常に蛋白質溶液の吐出が行われたときに検出される駆動電流波形をＩ（１２８）として表示し、全てのノズル２１１を駆動した場合において、全てのノズル２１１から蛋白質溶液の吐出が行われなかったときに検出される駆動電流波形をＩ（０）として表示している。同図（ｃ）は１パルス分の基準駆動電圧パルス信号ＶＳの電圧波形である。

【００７０】

これらの駆動電流波形I_0、Ｉ（１２８）、及びＩ（０）を比較してわかるように、ノズル２１１から蛋白質溶液が吐出されないときに検出される駆動電流波形Ｉ（０）は、ノズル２１１を駆動しないときに検出される駆動電流波形I_0、及び全てのノズル２１１から正常に溶液吐出が行われたときに検出される駆動電流波形Ｉ（１２８）の何れとも異なる。また、駆動電流波形Ｉ（０）は駆動電流波形Ｉ（１２８）よりもピーク波形部分のピーク電流値の絶対値が大きい。この

点を詳細に説明すると、駆動電流波形Ｉのピークは、基準駆動電圧パルス信号ＶＳの立ち上がり終了時点の近傍及びその立下り終了時点の近傍において現れる。つまり、個別電極２２２と共通電極の間に基準駆動電圧パルス信号ＶＳを印加すると、これらの間に生じる静電吸引力により振動板２１８が弾性変形を開始して個別電極２２２に吸引され、その表面に吸着される。これら振動板２１８及び個別電極２２２間の静電容量は両者のギャップに反比例して変化し、駆動電流Ｉは静電容量の時間変化率に比例して変化する。従って、基準駆動電圧パルス信号ＶＳの立ち上がり時には急激に静電容量が減少するので、これに伴って駆動電流Ｉは正方向に立ち上がる。これとは逆に、基準駆動電圧パルス信号ＶＳの立ち下がり時には、静電吸引力が減少して、個別電極２２２に吸着している振動板２１８が弾性復元力により個別電極２２２から開放される。よって駆動電流Ｉは負方向に立ち下がる。

【００７１】

ここで、タンク１３内に気泡が混入して溶液吐出不良、或いは溶液吐出不能となっている場合には、中空部１３１内の蛋白質溶液の充填率が低いので、その分、振動板２１８の振動速度が高まる。その結果、静電容量の変化率が大きくなる。よって、駆動電流Ｉには、図８（ａ）における駆動電流波形Ｉ（０）のように、振動板２１８が個別電極２２２に吸着される時点及び個別電極２２２から開放される時点において、ピーク波形Ｉａ及びＩｂが現れ、これらは駆動電流波形Ｉ（１２８）の対応するピーク波形部分と比較すると、より急峻な波形となるとともに、ピーク電流値の絶対値も大きく異なる。ノズル不良判断回路３１０では、上述した駆動電流波形の特性変化に着目し、溶液吐出不良の有無を判断している。

【００７２】

尚、図８においては、正常な溶液吐出が行われるときの駆動電流の波形と、溶液吐出が不良であるときの駆動電流の波形の相違を比較するため、駆動電流波形Ｉ（１２８）と、駆動電流波形Ｉ（０）とを示したが、両者の関係は、１個の正常なノズルから得られる駆動電流波形と、１個の不良ノズルから得られる駆動電流波形との間にも、変動値は少ないものの、同様に当てはまることが確認された

。さらに、タンク１３内への気泡の混入だけでなく、蛋白質の変性や凝固などに起因して溶液吐出が不良となる場合にも、駆動電流波形の特性変化を検出することで、溶液吐出不良の有無を判断することができる。

【００７３】

溶液吐出不良の具体的な判別手法として、各種の手法が考えられるが、例えば、正常に溶液吐出できるノズルの駆動電流のピーク波形を予めメモリに記憶しておき、当該ピーク波形と、検出駆動電流Ｉのピーク波形とを比較し、両者の差が予め定められた閾値を超えた場合に、溶液吐出不良と判断できる。比較するピーク波形部分は、正側のピーク波形Ｉａと負側のピーク波形Ｉｂの何れでもよい。さらに、このような判別手法では、複数のノズルに順次に駆動電圧パルスを印加しながら、個別に吐出不良の有無を判別してもよく、同時に全てのノズルに駆動電圧パルスを印加した場合に得られる駆動電流を合成した合成波形を、予めメモリに記憶されている正常なノズルを同時に駆動した場合に得られる駆動電流を合成した合成波形と比較し、両者の差が予め定められた閾値を超えた場合に、吐出不良と判断するように構成してもよい。

【００７４】

他の判別手法として、検出駆動電流波形Ｉを微分処理することにより得られる微分波形に現れるピーク波形に基づいて吐出不良を判別することもできる。図８（ｂ）は、Ｉ（１２８）及びＩ（０）の駆動電流波形を微分処理した微分波形Ｄ（１２８）及びＤ（０）を示している。微分波形Ｄ（１２８）では、Ｉ（１２８）の電流波形の立ち上がり時と立ち下り時において、正側のピーク波形ｄ１及び負側のピーク波形ｄ２が現れる。これに対して、微分波形Ｄ（０）では、Ｉ（０）の電流波形が最初に立ち上がった後に、再度、同一方向に立ち上がってピーク波形が現れるので、正側のピーク波形ｄａ，ｄｂが連続して現われ、その直後に負側のピーク波形ｄｃが現れる。このような微分波形の特性の相違から、連続して正側にピーク波形が現れるか否かに基づき、吐出不良の有無を判別できる。或いは、検出駆動電流波形Ｉの立下り時の直前において、微分波形に正側のピーク波形が得られるか否かで吐出不良を判別できる。

【００７５】

微分波形に基づく吐出不良の判別手法は、検出駆動電流波形Ｉのピーク電流波形若しくはピーク電流値に基づく判別手法と比較して感度が高いという利点がある。また、この場合においても、吐出不良の判断は、各々のノズルに対して順番に駆動電圧パルスを印加しながら個別に吐出不良を判別してもよく、さらに、同時に全てのノズルに駆動電圧パルスを印加した場合に得られる駆動電流を合成した合成波形を微分することにより得られる微分波形に基づき判別してもよい。

【００７６】

尚、吐出不良の有無を判別するには、ヘッドチップ駆動用として通常用いる基準駆動電圧パルス信号ＶＳとは異なる波形の検査パルスを印加するように構成してもよい。つまり、正常状態と異常状態において検出される過度電流波形の波形差はわずかであるので、判別の感度若しくは精度を高めるには、これらの電流波形の波形差が拡大するような検査パルスを印加することが好ましい。このようにするためには、立ち上がり勾配のなだらかな台形波形を検査パルスとして印加すればよい。言い換えれば、図１０のパルス幅Ｐｗｉａを長くし、若しくは検査パルスの振幅を下げればよい。検査パルスの電圧振幅を小さくすると、加圧室２０３内に所定量以上の気泡が混入している場合には、振動板２１８が個別電極２２２に吸着されるが、気泡のない正常状態では振動板２１８が個別電極２２２に吸着された状態とならない大きさの静電力を発生させることが可能となる。このような状態を形成できる検査パルスを用いると、正常な状態における過度電流の波形と不良な状態における過度電流波の形の相違が一層明確になるので、吐出不良の有無を高感度で検出することができる。

【００７７】

図７の駆動パルス発生回路３０７から５Ｖ程度の振幅プローブ電圧波形を正弦波形として出力し、該プローブ電圧波形の周波数を例えば１ｋＨｚから１００ｋＨｚへ１ｋＨｚ毎に増加させてスイープして、駆動電流検出回路３０８によりプローブ電圧波形の周波数に対する電流値を検出し、ヘッドチップ１２の振動板２１８の共振周波数を検出して、これにより液滴吐出の可否を不良ノズル判断回路３１０により判断してもよい。駆動電流検出回路３０８で電流を検出することにより、電流値が最も高くなる周波数を共振周波数として検知することが可能とな

る。この場合、加圧室２１３に液滴吐出不良を招く気泡が混入していた場合には、共振周波数が正常時よりも高くなり、ノズル２１１近傍において蛋白質の凝固等により吐出不良を招く場合は共振周波数が正常時よりも低くなる。例えば、共振周波数が３３ｋＨｚの例においては、２５ｋＨｚ以上、４５ｋＨｚ以下を正常吐出として、ノズル不良判断回路３１０において液滴吐出の可否を判断する。

【００７８】

これらの方法では、より検出精度を上げることが可能であり、静電容量が振動振幅により変化して電流値が大きく変動する構造の静電駆動方式に好適な検出方法を提供できる。

【００７９】

尚、図７において、ヘッドドライバＩＣ３１３は省略してもよい。ヘッドドライバＩＣ３１３を省略すれば、直接ヘッドチップ１２に入出力される電流を検出することが可能となるので、検出精度を上げることが可能となる。

【００８０】

本実施形態においては、図７の想像線で記したように、ノズルの吐出不良を回復するための機構を追加するのが好ましい。同図において、ポンプ制御回路３１５は液体吸引ポンプ３１７を作動させ、ノズルヘッドにキャッピング可能なヘッドキャップ３１６を介して吐出不良のノズル２１１から蛋白質溶液を吸引し、廃液用のタンク３１８に貯蔵する。吐出不良のノズル２１１には、加圧室２１３内に気泡が混入していたり、或いは蛋白質が変性若しくは凝固している可能性があるので、かかる吸引動作により、吐出不良を改善できる。

【００８１】

以上、説明したように、本実施形態によれば、ノズルの駆動電流波形から吐出不良を判別し、吐出状態が良好なノズルを選択してプロテインチップを作製するため、多種類の蛋白質を安定して吐出することができ、プロテインチップの作製を高速化することができる。さらに、蛋白質溶液の吐出特性が安定することにより、液滴の飛散によるクロスコンタミネーションの発生を効果的に抑制でき、高品質のプロテインチップを作製できる。

【００８２】

発明の実施の形態２．

本実施形態においては、ノズルの吐出不良を判別する手法として、液滴吐出を光学的に検出する手法を採用する。図１２は液滴吐出を光学的に検出するための構成図であり、１２はヘッドチップ、２１はスポッティング用の基板、７０は蛋白質含有液滴、７１は液滴の飛行軌跡、６１はレーザ光源、６２は受光センサ、６３はレーザ光線を示している。ヘッドチップ１２からは基板２１へ向けて液滴７０が吐出される。液滴の飛行軌跡７１とレーザ光線６３が交差する位置にレーザ光源６１及び受光センサ６２を設置すれば、液滴７０がレーザ光線６３と交わるときに、受光センサ６２の検出感度が変化し、液滴７０が吐出されたことがわかる。つまり、液滴７０の吐出タイミングにおいて、受光センサ６２の検出感度が１回変化すれば、１滴の液滴７０が吐出されたことが判別できるため、ノズルの吐出不良を光学的に検出することが可能となる。

【００８３】

基板２１上にスポッティングされた蛋白質含有溶液は基板２１上に化学的に吸着することで、プロテインチップが形成される。蛋白質を含む溶媒として、基板２１上に付着させたときのスポット形状が略円形となり、かつ吐出スポットが広がることによって隣接する吐出スポット同士のクロスコンタミネーションが生じないような溶媒を用いるのが望ましい。このような溶媒として、蛋白質を変性させるものでなく、安定した吐出特性を得られるものであれば、特に限定されるものではない。安定した液滴吐出を可能ならしめるには、粘度１ｍＮｓ／m^2～２０ｍＮｓ／m^2、表面張力３０ｍＮ／ｍ～５０ｍＮ／ｍとなる範囲が望ましい。

【００８４】

但し、上記の手法において、飛行軌跡７１を予め正確に予測することは困難であるから、ヘッドチップ１２から液滴７０が吐出された場合でも、飛行軌跡７１とレーザ光線６３とが交差する位置にレーザ光源６１及び受光センサ６２を設置しなければ、吐出不良を判別できない。このような場合を想定して、レーザ光源６１及び受光センサ６２の相対的位置関係を保持したまま、両者を紙面に直交する向きに往復動させ、なるべく飛行軌跡７１とレーザ光線６３とが交差するよう

に工夫するのが好ましい。

【００８５】

液滴７０の吐出を光学的に検出する手段として、上述の例の他に、例えば、ダミー領域２２に液滴を試し打ちし、ＣＣＤセンサ５０（図１参照）で液滴７０の吐出の有無を検出することもできる。このようにして光学的に吐出不良の有無を判断したならば、吐出状態が良好なノズルを選択してプロテインチップを作製する。

【００８６】

尚、上記の説明においては、プロテインチップの作製を例に説明したが、本発明はこれに限られるものではなく、あらゆるマイクロチップを作製するための生体試料のディスペンシングに応用できる。例えば、ヘッドチップから一本鎖ＤＮＡを基板上に吐出し、スポットをアレイ状に形成することで、ＤＮＡマイクロアレイを作製することができる。ＤＮＡマイクロアレイを作製するには、スポッティングの対象となるＤＮＡ鎖末端にチオール基を導入しておく一方で、基板２１の表面にマレイミド基を導入しておくことで、両者の結合を介してプローブＤＮＡを安定的に固定することができる。

【００８７】

また、この場合においえ、プローブＤＮＡとなる一本鎖ＤＮＡとしては、ターゲットＤＮＡと相補的な塩基配列を有するもの、例えば、生体材料から抽出したＤＮＡ鎖を制限酵素で切断し、電気泳動による分解などで精製した一本鎖ＤＮＡ若しくは生化学的に合成したオリゴヌクレオチド、ＰＣＲ（ポリメラーゼ連鎖反応）産物、ｃＤＮＡなどを用いることができる。一方、ターゲットＤＮＡとしては、生物材料から抽出したＤＮＡ鎖を遺伝子分解酵素若しくは超音波処理で分解したもの、又は特定のＤＮＡ鎖からＰＣＲによって増幅させた一本鎖ＤＮＡ等を用いることができる。

【００８８】

また、溶液吐出不良を判別する手段として、光学的検出手段を用いる場合には、生体試料含有溶液吐出手段として、上述の静電駆動方式に限らず、ピエゾ素子等の電気機械変換素子に投入された電気エネルギーを機械エネルギーに変換し、

振動板の変位によって加圧室内に充填された溶液の内部圧力を加減し、オリフィスを通じてノズル孔から液滴を吐出するピエゾジェット方式でもよく、さらには、発熱抵抗体に投入された電気エネルギーを熱エネルギーに変換し、溶液中に気泡を発生させてオリフィスを通じてノズル孔から液滴を吐出するバブルジェット(R)方式でもよい。生体試料に与える影響を考慮すると、瞬間的な発熱を併有しない静電駆動方式若しくはピエゾジェット方式が好ましい。また、本発明は、プローブアレイの製造だけでなく、各ノズルから相異なる複数の試薬を固相表面上に吐出して所望の検査キット等を製造する場合にも応用できる。

【００８９】

【発明の効果】

本発明によれば、吐出状態の正常な吐出手段を選択して、生体試料含有溶液を吐出できるため、生体試料を固相上に確実かつ安定にスポッティングすることができる。また、多種類の生体試料を複数の吐出手段から略同時に吐出することで、マイクロチップ作製の高速化を実現できる。さらに、本発明によれば、溶液吐出不良に起因して振動板と個別電極間を流れる駆動電流が変化する点に着目して、当該駆動電流を検出するための手段を設けることで、各々の吐出機構の吐出不良を正確に判別することができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】

プロテインディスペンシング装置の構成図である。

【図２】

マイクロディスペンサアレイの構成図である。

【図３】

マイクロディスペンサの構成図である。

【図４】

マイクロディスペンサの分解斜視図である。

【図５】

ヘッドチップの分解斜視図である。

【図６】

ヘッドチップの断面図である。

【図７】

ヘッドチップの制御回路の構成図である。

【図８】

検出駆動電流の波形変化を説明するための図である。

【図９】

ヘッドチップの各種駆動制御信号の波形図である。

【図１０】

基準駆動電圧パルス信号の波形図である。

【図１１】

プロテインチップの説明図である。

【図１２】

吐出不良を光学的に検出する手段の説明図である。

【符号の説明】

１０…マイクロディスペンサアレイ

１０ａ…マイクロディスペンサ

１１…蓋

１２…ヘッドチップ

１３…タンク

１４…ケース

２０…プロテインチップ

３０…ステージ

４０…駆動制御装置

１００…プロテインディスペンシング装置

２１０…加圧室基板

２１１…ノズル

２１２…ノズル溝

２１３…加圧室

２１４…供給溝

２１５…リザーバ

２１６…シリコン基板

２１７…シリコン酸化膜

２１８…振動板

２２０…電極基板

２２１…凹部

２２２…個別電極

２２３…配線

２３０…上部基板

２４０…電源

３０１…制御部

３０２…回路基板

３０３…ＣＰＵ

３０４…ＲＡＭ

３０５…ＲＯＭ

３０６…論理ゲートアレイ

３０７…駆動パルス発生回路

３０８…駆動電流検出回路

３０９…入出力インターフェース

３１０…ノズル不良判断回路

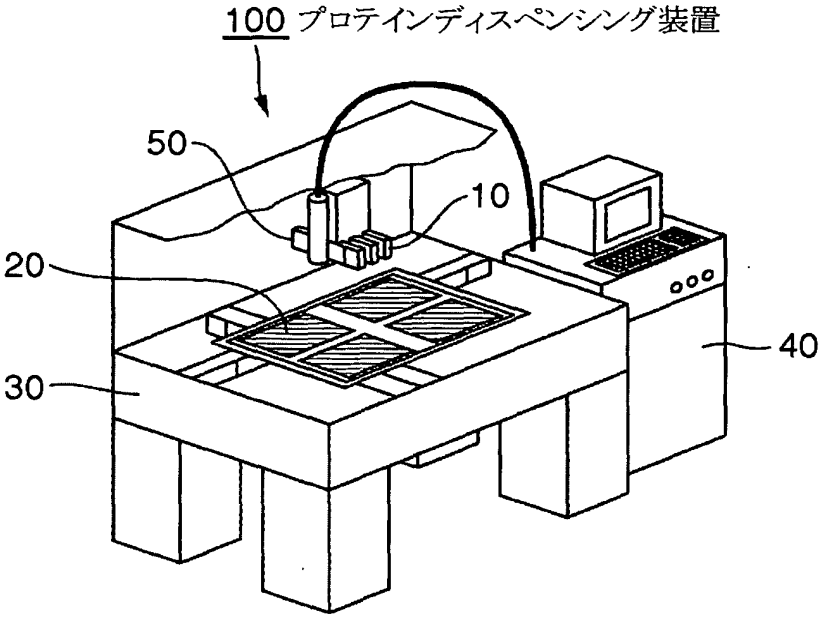
３１１…信号供給線

３１２…コネクタ

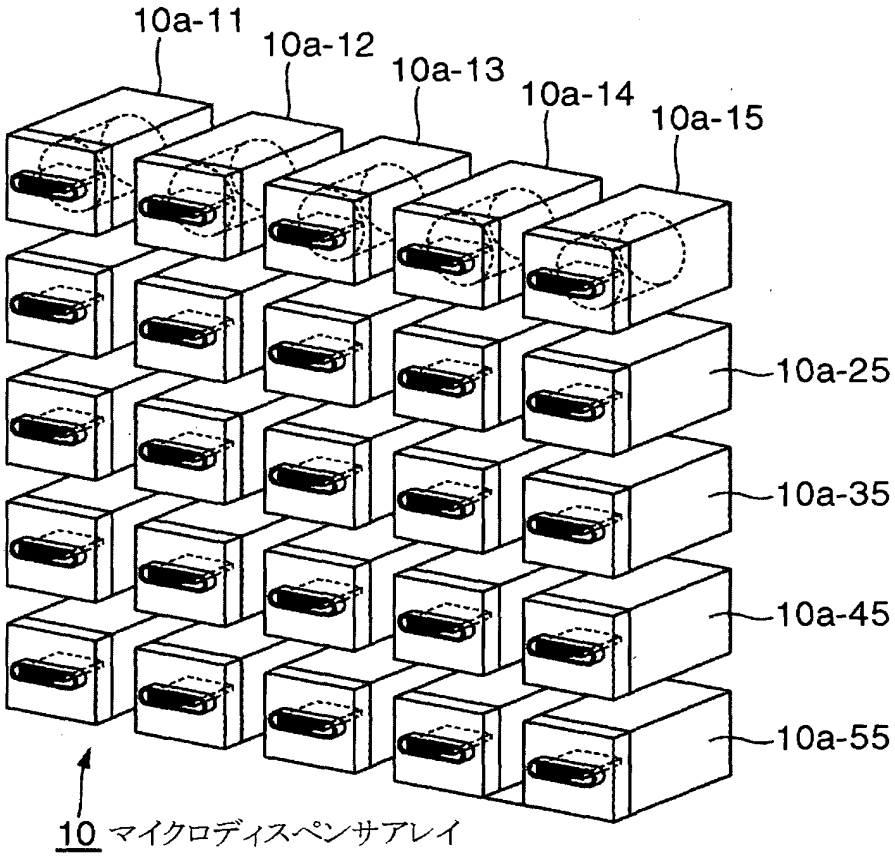
３１３…ヘッドドライバＩＣ

【書類名】　図面

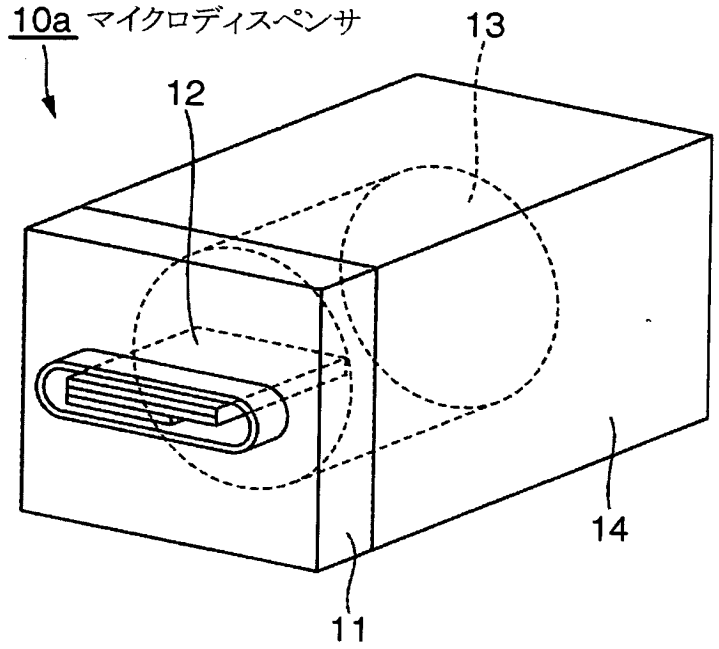
【図１】


100 プロテインディスペンシング装置
50
10
20
40
30

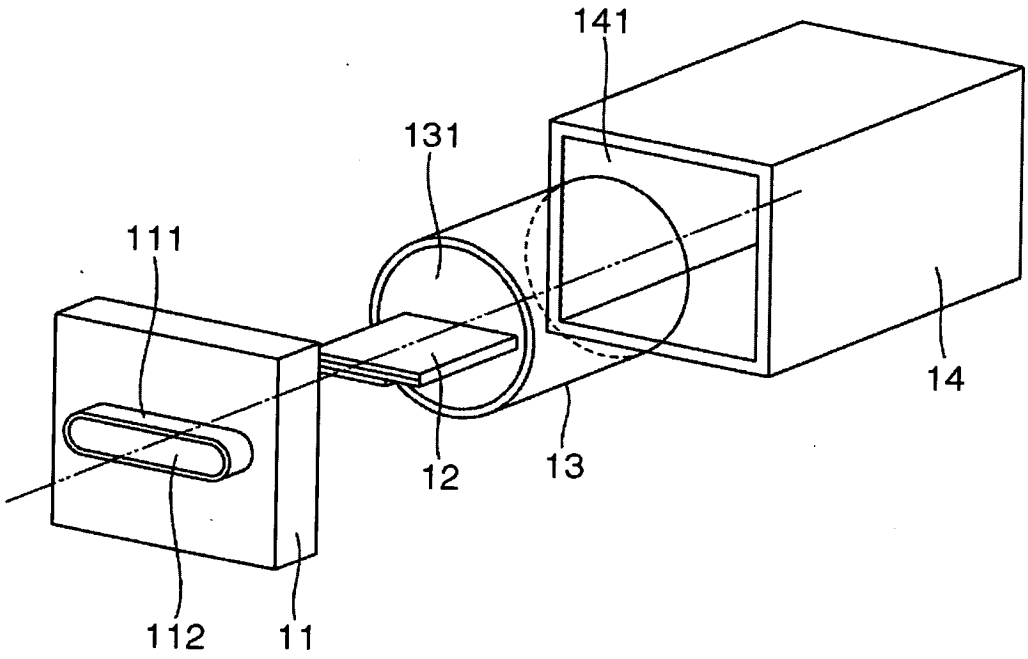
【図２】


10a-11
10a-12
10a-13
10a-14
10a-15
10a-25
10a-35
10a-45
10a-55
10 マイクロディスペンサアレイ

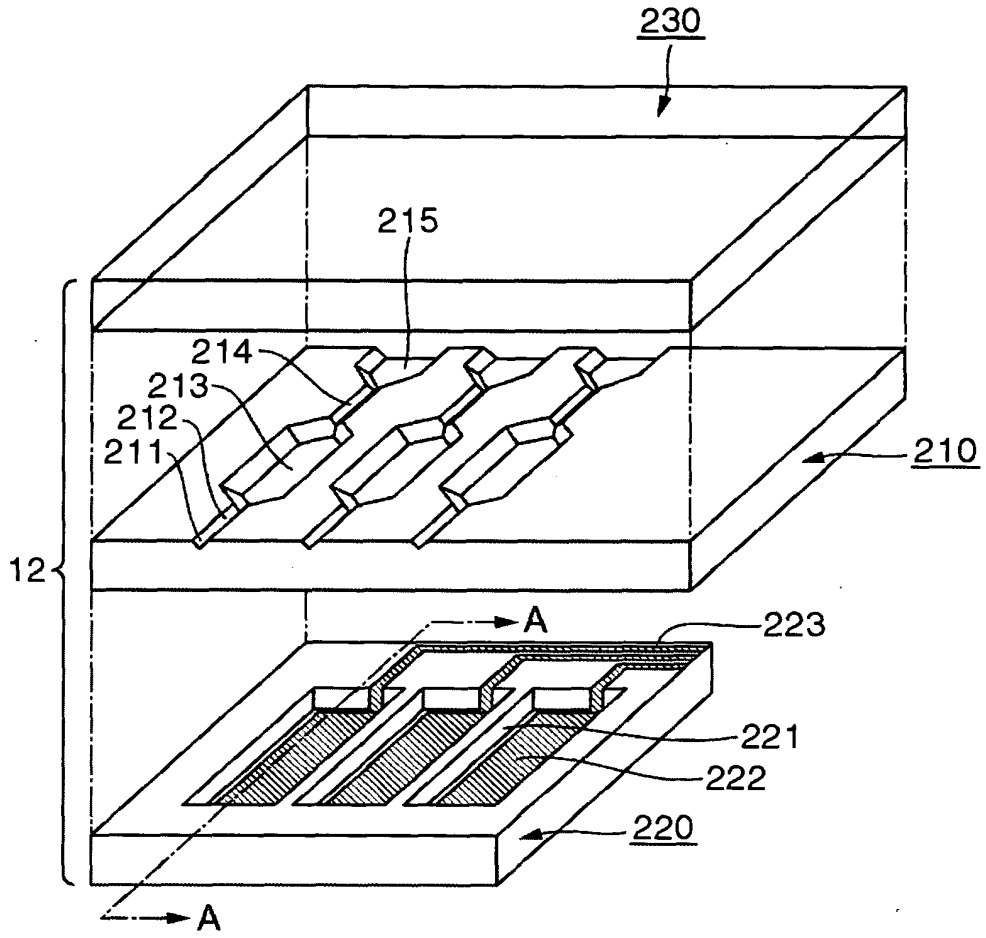
【図３】



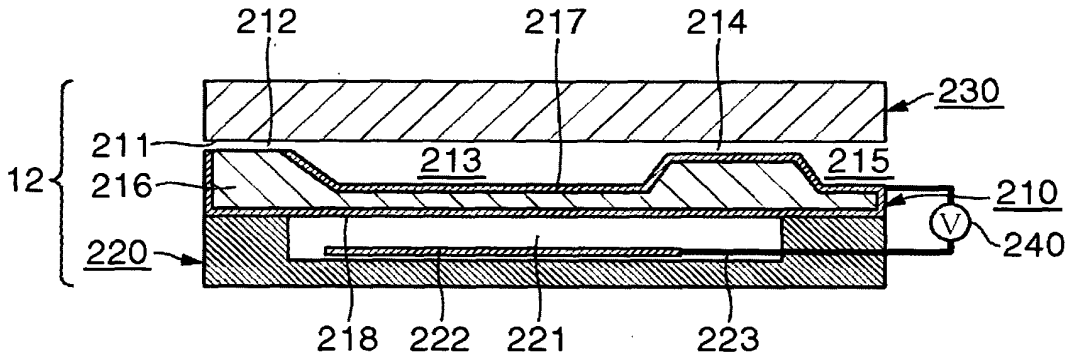
【図４】



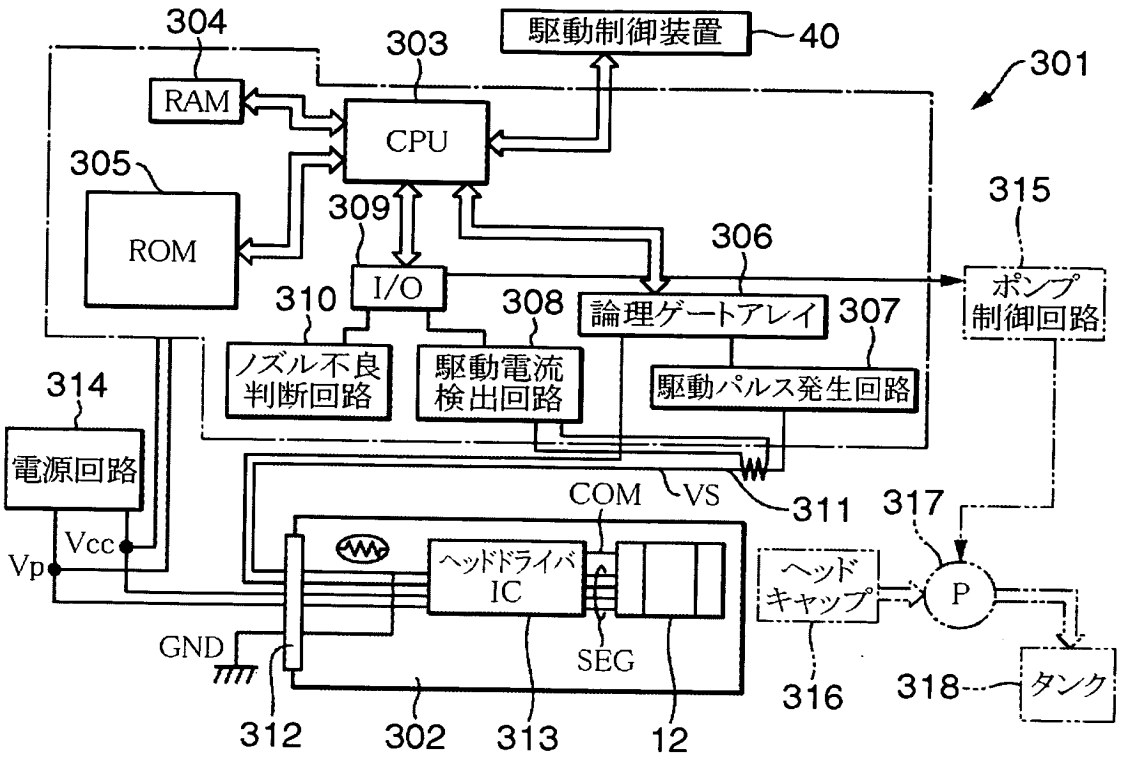
【図５】


230
215
214
213
212
211
210
12
A
223
221
222
220
A

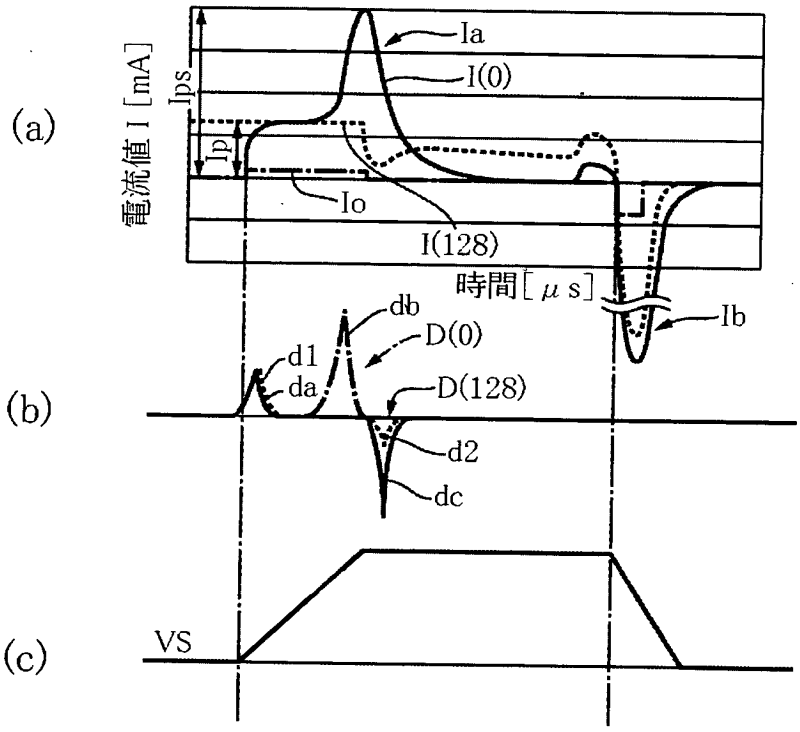
【図６】


212
217
214
230
211
213
215
12
216
210
V
240
220
218
222
221
223

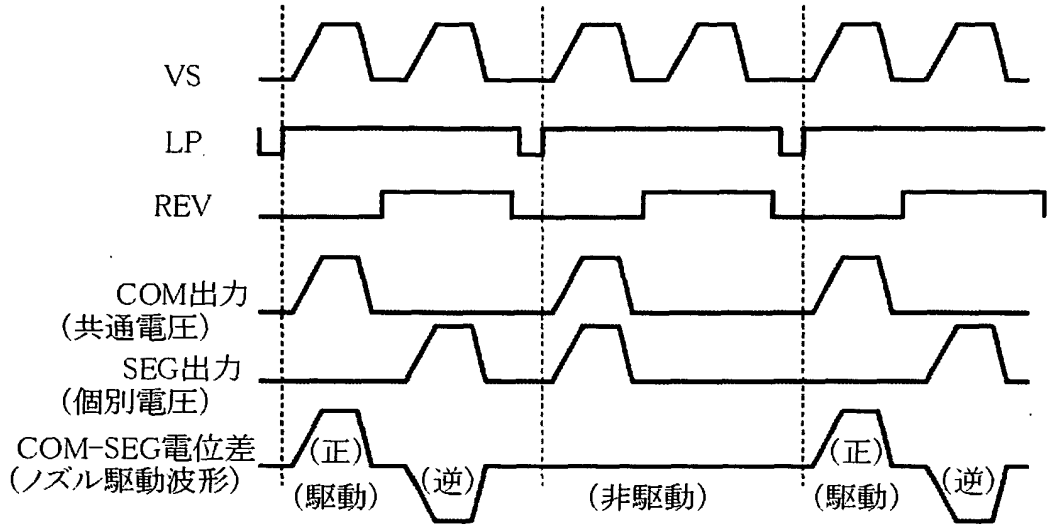
【図７】


304
303
駆動制御装置
40
301
RAM
CPU
305
315
ROM
309
306
310
I/O
308
論理ゲートアレイ
307
ポンプ
制御回路
ノズル不良
判断回路
駆動電流
検出回路
駆動パルス発生回路
314
電源回路
COM
VS
311
317
Vcc
Vp
ヘッドドライバ
IC
ヘッド
キャップ
P
GND
SEG
316
318
タンク
312
302
313
12

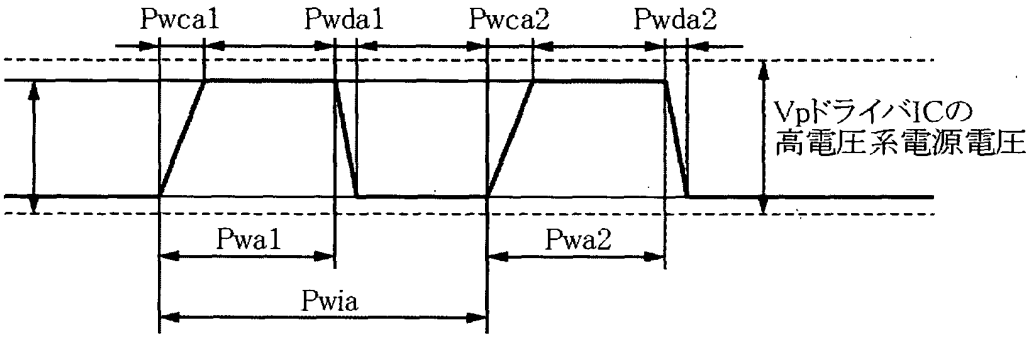
【図８】


(a)
電流値 I [mA]
Ips
Ip
Ia
I(0)
Io
I(128)
時間[μs]
Ib
(b)
db
D(0)
d1
da
D(128)
d2
dc
(c)
VS

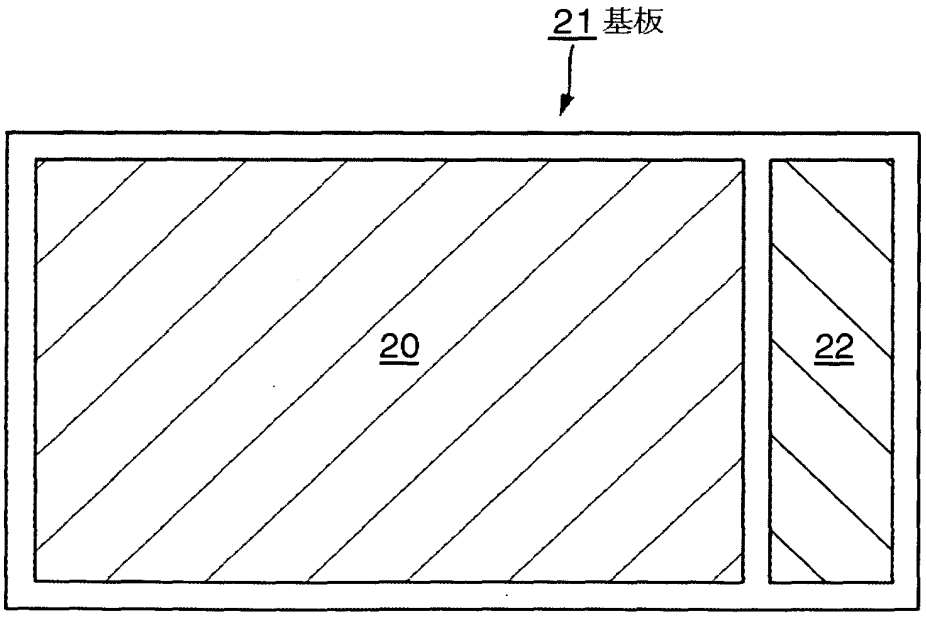
【図９】


VS
LP
REV
COM出力
(共通電圧)
SEG出力
(個別電圧)
COM-SEG電位差
(ノズル駆動波形)
(正)
(駆動)
(逆)
(非駆動)
(正)
(駆動)
(逆)

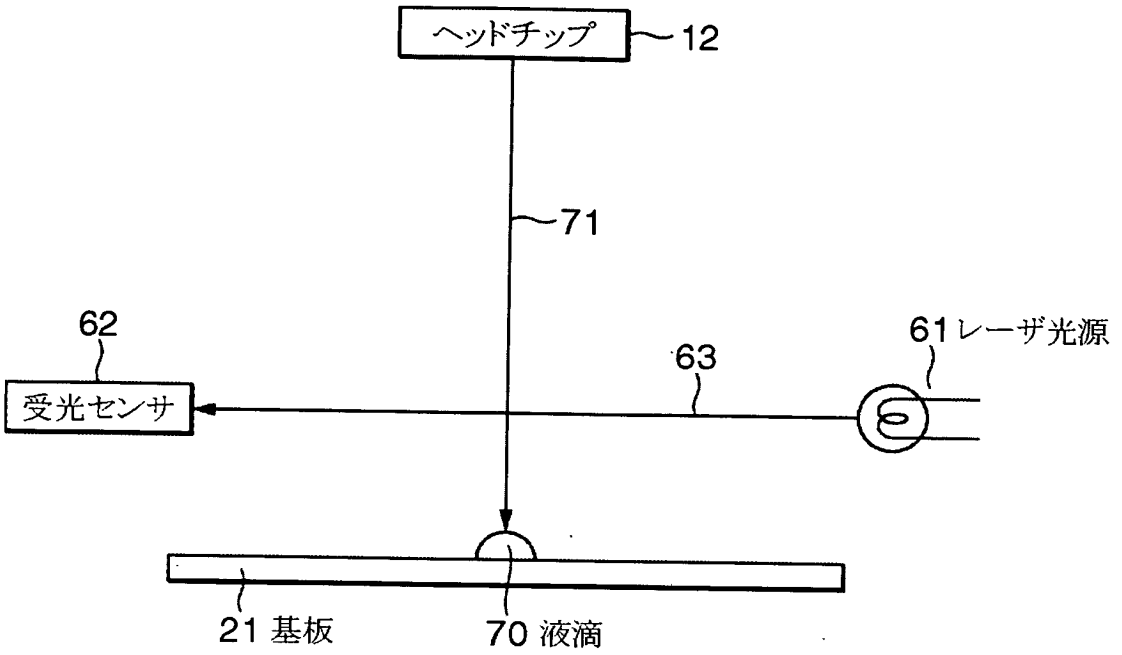
【図１０】


Pwca1
Pwda1
Pwca2
Pwda2
VpドライバICの
高電圧系電源電圧
Pwa1
Pwa2
Pwia

【図１１】


21 基板
20
22

【図１２】



【書類名】　　要約書

【要約】

【課題】　生体試料を固相上に確実にスポッティングできるディスペンシング技術を提案する。

【解決手段】　ヘッドチップ（１２）はヘッドドライバＩＣ（３１３）から出力される駆動制御信号に基づいて、振動板と個別電極の間に電圧パルスを印加し、振動板の弾性変形により加圧室内に充填されている蛋白質含有溶液を吐出する。駆動パルス発生回路（３０７）はヘッドドライバ（１２）から蛋白質含有溶液を吐出するために、駆動電圧パルスを発生させ、ヘッドチップ（１２）に供給する。駆動電流検出回路（３０８）は振動板と個別電極の間に流れる駆動電流を検出する。吐出状態が正常な場合と異常な場合とでは、検出駆動電流の波形及びピーク電流値などが異なるため、かかる変化を検出することで、吐出不良を判別できる。吐出状態が良好な吐出機構を利用して蛋白質含有溶液を基板上にスポッティングすれば、良質なプロテインチップを作製できる。

【選択図】　　図７

認定・付加情報

特許出願の番号	特願２００２－２１８６５０
受付番号	５０２０１１０８５５９
書類名	特許願
担当官	第五担当上席　　００９４
作成日	平成１４年　７月２９日

＜認定情報・付加情報＞

【提出日】　平成14年 7月26日

次頁無

特願２００２－２１８６５０

出　願　人　履　歴　情　報

識別番号　　［０００００２３６９］

１．変更年月日　　１９９０年　８月２０日
［変更理由］　　新規登録
住　所　　東京都新宿区西新宿２丁目４番１号
氏　名　　セイコーエプソン株式会社